

ANNÉE 1940

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

416

PAR
M^{lle} Anne-Marie DELMAS

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 21 Juin 1904, à Paris

**LE TRAITEMENT D'ÉPREUVE
DU KALA-AZAR**

**Sa valeur diagnostique
dans les formes larvées**

Président de Thèse : M. TROISIER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

ANNÉE 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

M^{lle} Anne-Marie DELMAS

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 21 Juin 1904, à Paris

LE TRAITEMENT D'ÉPREUVE DU KALA-AZAR

**Sa valeur diagnostique
dans les formes larvées**

Président de Thèse : M. TROISIER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.....	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
	LAIGNEL-LAVASTINE
Hygiène et clinique de la première enfance	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies mentales et des ma-	LEMIERRE.
ladies de l'encéphale.....	CUNEO
Clinique des maladies cutanées et syphi-	GOSSET
litiques	GREGOIRE
Clinique des maladies du système nerveux	LENCORMANT
Clinique des maladies infectieuses.....	VELTER.
	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique ophtalmologique.....	LEVY-SOLAL.
Clinique urologique	MOCQUOT.
Clinique d'accouchements.....	OMBREDANNE.
Clinique gynécologique.....	HARVIER.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	LEMAITRE.
pédie	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique médicale.....	M. VILLARET.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	TROISIER.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique propédeutique.....	LAUBRY.
Clinique de la Tuberculose.....	GLOVIS VINCENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	N...
dulte	
Clinique cardiologique	HAZARD.
Clinique de neuro-chirurgie	MULON.
Assistance Médico-Sociale.....	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Bactériologie..... BONNET.
 Chimie BOULANGER.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Pathologie médicale BROUET.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CACHERA.
 Anatomie CORDIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Urologie COUVELAIRE.
 Physique DOGNON.
 Urologie FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.

Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.
 Obstétrique LANTUEJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE GUY.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUE.
 Pharmacologie MME J. LEVY.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET.
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT UT/II.
 Médecine légale..... PIÉDELÈVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNÈQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOT H.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT.
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.
ALAJOUANINE. AUBERTIN. BRULÉ. CHABROL. DONZELOT. DUVOIR. LIAN. PASTEUR-VALLERY- RADOT. SEZARY.	} Clinique médicale	BASSET. BROCO. CADENAT. GATELLIER. MOURE. QUENU. VELTER.
		} Clinique chirurgicale
MM.		
ECALLE METZGER	} Clinique obstétricale.	

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA CHERE MEMOIRE
DU DOCTEUR LOUIS-AUGUSTE

*Qui fut pour nous le meilleur
des pères et qui eut été si heu-
reux de guider nos pas dans
cette carrière médicale qu'il a
tant aimée.*

A MA MERE
MADAME LOUIS-AUGUSTE

*Qui nous a tant aidée de toute
sa vaillance et de toute sa ten-
dresse. Qu'elle sache que nous
voulons les mériter et trouve ici
le témoignage de l'affection pro-
fonde et de la confiance qui
nous unissent.*

A MONSIEUR ET MADAME RENÉ LEREBOURS

*Qu'ils trouvent ici notre plus
tendre affection et sachent que
nous sommes avec eux malgré
leur grand éloignement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUSSY

Recteur de l'Université de Paris
Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Nous le prions respectueusement de vouloir bien trouver ici l'expression de notre infinie reconnaissance et de notre dévouée affection, pour l'intérêt et l'inlassable bonté qu'il nous a témoignés depuis de longues années, et dont nous ne perdrons jamais le souvenir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

Professeur de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour son haut enseignement et pour l'honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Nous le prions de bien vouloir agréer l'expression de toute notre reconnaissance pour son enseignement qui nous a été particulièrement précieux et pour l'intérêt qu'il nous témoigne depuis longtemps et auquel nous sommes infiniment sensible.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CARCOPINO

Médecin des Hôpitaux de Nice

A qui nous devons d'avoir pu mener à bien ce petit travail, nos très vifs remerciements et notre sincère gratitude pour l'aide constante et patiente qu'il a bien voulu nous apporter.

A MONSIEUR LE DOCTEUR D'CELSNITZ

Médecin des Hôpitaux de Nice

Avec notre respectueuse reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a témoigné et les précieux conseils qu'il a bien voulu nous donner.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSEAU

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour son aimable accueil et pour l'aide bienveillante qu'il a bien voulu nous apporter.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

AVANT-PROPOS

Nous n'avons pas l'intention de procéder à une révision des données cliniques ou épidémiologiques du kala-azar ; ce serait aujourd'hui œuvre vaine, la maladie ayant désormais acquis droit de cité dans notre pays. Tout au plus nous permettrons-nous de rappeler que cette leishmaniose viscérale qui semble avoir été observée pour la première fois aux Indes, il y a environ un siècle, a gagné successivement le bassin méditerranéen, puis la région méridionale de la France, où les premiers cas furent observés en 1918, à Nice, par MM. Labbé, Ameuille et Targhetta. Des cas sporadiques furent ensuite enregistrés en d'autres régions.

Le protozoaire du kala-azar, *leishania donovani* est bien connu, mais le mode de propagation est encore mal défini. Le rôle du chien a été incriminé mais n'a pu être démontré.

Les méthodes de diagnostic clinique tiennent tout entières dans le tryptique : fièvre, splénomégalie, anémie, cette dernière accompagnée de modifications sanguines caractéristiques : leucopénie, inversion de la formule leucocytaire. Mais un ou plusieurs de ces

symptômes peuvent être absents, ou très discrets, ou altérés, en sorte que les possibilités d'un diagnostic classique se trouvent parfois éliminées. On a recours alors aux tests biologiques. Mais, à côté de ces formes larvées au point de vue clinique, il existe des formes larvées au point de vue biologique dans lesquelles le laboratoire est pratiquement impuissant à apporter une démonstration de la spécificité du syndrome.

Nous voulons ici simplement rappeler quelles sont les méthodes biologiques classiques du diagnostic de la leishmaniose viscérale, en montrer les lacunes et insister particulièrement sur une méthode de diagnostic qui, en cas de carence des épreuves biologiques, peut être considérée à notre sens comme une méthode de quasi certitude : le traitement d'épreuve par les dérivés stibiés.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La fréquence relative des formes larvées du kala-azar et les difficultés que soulève leur diagnostic ont incité à rechercher des tests permettant de certifier la maladie. Actuellement, on a recours aux épreuves biologiques, et, à leur défaut, au traitement d'épreuve.

Les épreuves biologiques peuvent se diviser en épreuves de présomption et épreuves de certitude.

ÉPREUVES DE PRÉSOMPTION

Parmi les épreuves de présomption, deux d'entre elles, la formogélification et la réaction de Chopra méritent une place toute spéciale par les études qui en ont été faites depuis de longues années.

Formogélification

En 1926, Mackie et Nappier appliquèrent au kala-azar, la formol-leuco-gélification, épreuve proposée par Gaté et Papacostas pour le diagnostic de la syphilis.

Technique. — Si l'on ajoute à du sérum sanguin d'un malade atteint de kala-azar deux gouttes de solution de formol à 40 % par centimètre cube, on ob-

tient une gélification intense et presque immédiate du sérum et une opacification laiteuse qui apparaît plus tardivement.

La rapidité plus ou moins grande de ces réactions peut en rendre l'interprétation délicate. Brahmachari estime qu'on doit s'en tenir à cette règle : gélification, une à deux minutes, opacification, entre trois et vingt minutes. Cette épreuve est presque constamment positive à la période d'état. Elle n'a été trouvée positive en dehors du kala-azar qu'exceptionnellement, notamment dans la maladie du sommeil et, par le professeur Troisier, dans l'endocardite à forme Jaccoud-Osler. Elle ne donne dans la syphilis qu'une gélification massive. Les causes d'erreur sont donc peu nombreuses. Malheureusement, elle manque souvent dans les formes débutantes et dans les formes larvées. (obs. I, II, III).

Réaction de Chopra

Elle est due à Chopra et Gupta.

Technique. — On verse doucement dans un tube à essai contenant du sérum leishmanien une solution fraîche à 4 % d'urée-stibamine. Il se forme aussitôt à la surface de séparation des deux liquides un anneau d'apparence caséuse qui adhère fortement à la paroi du tube, si celui-ci est étroit, mais tombe au fond en un volumineux grumeau difficilement dissociable si le tube est large.

La réaction de Chopra que l'on associe, d'ailleurs, presque toujours au formol-test, a une grande valeur

diagnostique. Elle n'a jamais été prise en défaut lorsqu'elle est positive, de plus elle existe dès le début de la maladie, mais il faut savoir qu'elle peut avoir une apparence positive trompeuse lorsqu'on utilise une solution vieillie d'urée-stibamine. Elle a une apparence positive également trompeuse chez les malades ingérant de la quinine. On doit aussi connaître la possibilité de fausses réactions assez fréquentes ; précipité plus tardif, d'aspect nuageux, spontanément dissociable, tombant en pluie dans le fond du tube. En tenant compte de ces restrictions, la réaction de Chopra paraît la plus fidèle des épreuves de présomption. Cependant son absence ne doit pas infirmer le kala-azar car le cas est fréquent dans les formes larvées (obs. I, II, III).

Autres méthodes.

En dépit de l'intérêt que certaines de ces méthodes peuvent présenter, nous ne ferons que les citer, en raison de leur peu fréquente application. Ce sont :

La Formol-Stibosan Réaction

Le Globulin-Test de Brahmachari

La Séro-Floculation par le Sulfarsénol

La Réaction Anaphylactique de Cristinia et Carona

La Réaction Séro-Sérique de Nattan-Larrier

La Séro-Agglutination de Scordo

L'Intradermo-Réaction aux extraits alcalins de *Leishmania* de Monténégro

ÉPREUVES DE CERTITUDE.

Les épreuves de certitude consistent dans la recherche du parasite dont la découverte a, seule, une valeur indiscutable. On peut rechercher les leishmanias dans leurs localisations ganglionnaires, osseuses, viscérales, sanguines.

La ponction des ganglions, citée par Giraud, n'est pas employée. La ponction du plateau tibial, celle du foie, ont été rapidement abandonnées.

Ponction splénique.

La ponction splénique représentait jusqu'à ces dernières années l'épreuve la plus sûre et la plus rapide pour la recherche du parasite. Cependant elle offrait des risques, rares mais certains : risques d'hémorragie et de déchirure de la rate leishmanienne, et des contre-indications formelles : anémie accentuée, temps de coagulation augmenté.

Ponction de la moelle sternale.

Actuellement les travaux de Benhamou, de Giraud ont permis de remplacer avantageusement la ponction splénique, seule utilisée jusque-là, par la ponction de la moelle sternale. Ces auteurs ont démontré sa grande valeur diagnostique qui peut cependant parfois se trouver en défaut (obs. II et III). En outre, l'intervention est minime et les risques inexistant.

Recherches dans le sang circulant.

Cette épreuve est très simple mais elle demande de patientes recherches car les leishmanias sont peu

nombreux et succombent rapidement à une température de 37°. Brahmachari a conseillé de faire auparavant au malade une injection de chlorhydrate d'adrénaline. La spléno-contraction ainsi obtenue favorise la découverte des parasites.

Culture sur milieu N. N. N.

L'ensemencement sur le milieu recommandé par Novy, Mac Neal, Nicolle, fait apparaître au bout de trois ou quatre jours, parfois au bout de deux, parfois au contraire assez tardivement (3^e semaine) le parasite dans sa forme flagellée. Nattan-Larrier et Grimard-Richard conseillent l'addition, à l'eau de condensation des tubes de culture, de 2 cc. d'eau physiologique à 2 0/00 qui facilitent le renouvellement de la culture.

DEGRÉ DE CONSTANCE ET VALEUR DES ÉPREUVES BIOLOGIQUES.

Le kala-azar à son début peut être particulièrement difficile à dépister. De nombreuses étiquettes lui sont successivement accolées avant que le diagnostic exact puisse être posé. En période d'état, s'il est relativement facile de le discerner chez l'enfant, où les symptômes très nets s'accroissent régulièrement et rapidement, (bien que cette règle comporte de nombreuses exceptions) en revanche, chez l'adulte, les rémissions, parfois les régressions passagères, la similitude clinique avec le paludisme et la fièvre de Malte font comprendre les nombreuses causes d'erreur auxquelles le médecin est exposé.

D'autre part nous avons dit la fréquence relative des formes larvées et les difficultés que soulève leur diagnostic.

Dans tous ces cas qui sont nombreux, les épreuves biologiques apportent une aide inestimable. Malheureusement, elles sont loin d'être toujours concluantes.

Les épreuves de présomption peuvent, malgré toutes les précautions dont on s'entoure et surtout dans les cas limites, induire en erreur. Certaines, entre autres la formol-leuco-gélification, manquent à la période de début. Enfin, il arrive pour des raisons jusqu'ici inexpliquées, qu'elles soient négatives dans des cas de kala-azar, confirmés ultérieurement par la présence de leishmanias.

Les épreuves de certitude, elles-mêmes, peuvent être en défaut. La recherche du parasite dans le sang, soit directement, soit indirectement, offre de nombreux insuccès. Les ponctions, à part celle de la moëlle sternale, sont parfois dangereuses et toutes, sans exception, peuvent être négatives, même si on les fait dans des régions qu'une autopsie ultérieure révèle très riches en leishmanias, ainsi que le cas s'en est présenté, soit que l'aiguille ait pénétré dans un vaisseau, soit que dans un tissu infecté, il y ait des régions qui ne contiennent pas de parasites, soit, d'après Giraud, dans les formes frustes.

Enfin et surtout il est possible que toutes ces recherches ne puissent pas être tentées, soit à cause du refus du malade, soit faute de moyens biologiques. On a pu tenter dans les trois observations suivantes différentes

réactions, elles ont été négatives. Les signes cliniques banaux, les signes hématologiques fort peu caractéristiques, ne pouvant certifier un kala-azar, on eut recours alors au traitement d'épreuve par les sels d'antimoine.

OBSERVATIONS

Nous devons les observations suivantes, dont deux sont inédites, à M. d'ELSNITZ (obs. III) et à M. CARCOPINO, de Nice (obs. I et II).

OBSERVATION I

Le jeune R. K., quatorze mois, est examiné pour la première fois en juillet 1932. Il présente depuis plus d'un mois une fièvre « désordonnée ». L'examen clinique ne révèle rien d'important, en dehors d'une forte splénomégalie. A l'examen du sang, on trouve une anémie très légère, pas de leucopénie ni d'inversion de la formule. On fait un formol-test qui est négatif.

En l'absence de tous antécédents et symptômes spécifiques, un traitement d'épreuve au néo-stibosane est institué. On débute par 0 gr. 01, puis 0 gr. 02, 0 gr. 04, 0 gr. 05. Cette dernière dose répétée jusqu'à un total de 0 gr. 32. Très rapidement la température redevient normale, l'enfant paraît guéri et les parents le conduisent en convalescence au bord de la mer, en Bretagne.

Après un mois il fait une rechute ; le traitement au néo-stibosane est repris à plus fortes doses (0 gr. 54 en huit jours) sans qu'on puisse constater une amélioration. L'enfant revient à Nice où l'on pratique alors dix injections intra-musculaires de néo-stibosane représentant un total de 1 gr. 10 en douze jours.

Malgré l'intensité de ce traitement, l'état général ne se modifie pas. La température atteint souvent 40°. Dans la crainte d'une erreur de diagnostic, on institue un traitement spécifique d'épreuve par injections intra-musculaires d'un sel de mercure. L'état s'aggrave rapidement.

faisant redouter une issue fatale. On reprend alors le traitement stibié par injections intra-veineuses, mais, cette fois, avec l'Uréastibamine tous les deux jours aux doses de 0 gr. 02, 0 gr. 05, 0 gr. 10, cette dernière étant répétée jusqu'au total de 0 gr. 47. Dès la troisième injection, la température tombe au-dessous de 38° puis cède complètement. La guérison se maintient, depuis, définitive.

L'enfant a été revu il y a six mois. C'est un grand garçon très bien portant.

OBSERVATION II

Le jeune B. N., 2 ans, est amené à l'hôpital en avril 1937 pour anémie et fièvre. Il est malade depuis quinze jours. A son entrée, il présente un état général satisfaisant, sans amaigrissement marqué. Le cœur et les poumons sont normaux, au palper abdominal on constate la présence d'une rate augmentée de volume dont le bord inférieur dépasse le niveau de l'ombilic. A l'examen du sang, on trouve trois millions 460.000 globules rouges, 6.400 globules blancs sans inversion de la formule leucocytaire. On pense tout d'abord à un kala-azar, mais le formol-test est négatif ainsi que la réaction de Chopra.

On aiguille alors le traitement vers l'hérédo-syphilis, la grand'mère nous ayant appris que son mari était mort paralytique général. L'amélioration est rapide et, après une série de cyanure puis de sulfarsénol, l'enfant quitte l'hôpital apparemment guéri. La rate, à ce moment, a diminué de volume mais elle dépasse encore le rebord costal de deux travers de doigt.

L'enfant continue à suivre régulièrement son traitement : cyanure, sulfarsénol, frictions, alternés, jusqu'en juillet 1938 soit pendant un an environ.

A cette époque, il contracte une rougeole qui évolue

normalement. Le mois d'août se passe sans incidents, mais en septembre 1938, brusquement, on assiste à une reprise de la température qui oscille entre 37 et 38° le matin et 39-40° le soir.

A ce moment, on pratique de nouveau un examen du sang qui montre quatre millions 375.000 globules rouges, 4.680 globules blancs, avec ébauche d'inversion de la formule leucocytaire. La réaction de Chopra est négative, une ponction de la moelle sternale ne permet pas de déceler la présence de leishmanias. On pratique alors une réaction de Bordet-Wassermann qui est également négative.

On décide de reprendre cyanure et sulfarsénol, la défervescence se produit rapidement, l'appétit et les forces reviennent, mais la rate ne diminue que lentement. Le traitement spécifique est continué régulièrement sans entraîner de modifications importantes du volume de la rate.

En janvier 1939, l'enfant fait une bronchite grippale, la température oscille entre 37°5 le matin, 39° à 40° le soir. Le traitement au sulfarsénol est repris, la fièvre tombe en trois jours, mais l'état général reste médiocre, la rate augmente de volume ; elle est dure, l'appétit est nul, l'enfant maigrit considérablement.

On envisage alors d'intervenir pour enlever la rate, mais, au préalable, le 23 mars, on décide de tenter un traitement d'épreuve pour le kala-azar. On fait 23 injections de néo-stibosane de 0,025, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, dose qui ne sera pas dépassée. Au total, 4 gr. 15. Vers la huitième injection, l'enfant reprend poids et forces, son teint se colore, la rate elle-même se modifie, elle diminue lentement, mais régulièrement. Le 1^{er} juin, dernier jour du traitement, elle déborde à peine de deux travers de doigt le rebord costal.

Depuis, l'enfant a été revu plusieurs fois, son état général est excellent, sa rate n'est plus décelable.

OBSERVATION III

P. Jean, 20 ans. Italien, habitant Nice depuis son enfance est admis à l'hôpital le 12 août 1939. Il se plaint de fièvre depuis un mois, mais n'a pas surveillé sa température régulièrement.

A son entrée, il accuse de la fatigue générale avec amaigrissement. Il n'a pas de frissons, mais des sueurs abondantes, et ces crises de transpiration le laissent très déprimé pendant de longues heures. L'état général est satisfaisant, l'appétit sensiblement normal.

A l'examen clinique on note de la spléno-hépatomégalie. La température, prise régulièrement, donne une courbe d'apparence palustre avec des clochers thermiques à intervalles irréguliers cependant. Elle fait discuter le diagnostic de fièvre tierce. Une radiographie des poumons écarte l'hypothèse de tuberculose pulmonaire. On fait alors une hémoculture et un séro-diagnostic qui sont négatifs. L'examen du sang montre : hématies, quatre millions 500.000, leucocytes 3.000. La formule cytologique montre : neutrophiles 74 %, lymphocytes 20 %, moyens mono-nucléaires 6 %. Donc, leucopénie sans anémie et sans inversion de la formule leucocytaire. La recherche de parasites dans le sang circulant est négative.

On pose alors le diagnostic de paludisme. Un traitement est donc institué, par injections intra-musculaires, d'un sel de quinine. Le traitement commencé le 29 août est continué sans résultat pendant une semaine. Lorsque Monsieur Carcopino examine le malade pour la première fois, la courbe thermique est inchangée. La rate déborde de quatre travers de doigt le rebord costal, le

foie, également augmenté de volume, déborde de deux travers de doigt, mais la courbe fébrile n'est pas franchement du type tierce, elle lui paraît plutôt « désordonnée ». Il pense à la possibilité d'une leishmaniose et demande au laboratoire une formol-leuco-gélification et une réaction de Chopra. Ces deux réactions seront négatives. Une ponction sternale est faite sans résultat et cependant, en l'absence de tout diagnostic satisfaisant, on décide d'instituer un traitement d'épreuve.

Le 5 septembre, les injections intra-veineuses de néo-stibosane seront commencées, injections quotidiennes pendant 20 jours environ aux doses de 0,05, 0,075, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25 puis 0,30. Cette dernière dose sera répétée treize fois, soit, au total, 5 gr. 10 de néo-stibosane pour un malade pesant 56 kilos.

Très rapidement la température se stabilise puis elle baisse régulièrement, elle atteint 38° au dixième jour de traitement. Elle touche à la normale le treizième jour. Parallèlement, les forces reviennent, l'appétit s'améliore, le foie diminue rapidement de volume, la splénomégalie rétrocede plus lentement. Malgré ces signes de guérison, l'examen du sang dénote le 23 septembre une accentuation de l'anémie, quatre millions 50.000 globules rouges, au lieu de quatre millions 500.000. La leucopénie est peu modifiée : 4.000 au lieu de 3.000 globules blancs et l'inversion de la formule est ébauchée (45 % de polynucléaires).

Les suites sont normales, le traitement est arrêté le 25 septembre et le malade sort de l'hôpital, guéri, le 29. Cette guérison s'affirmera aux examens ultérieurs. Vu, en effet, à deux reprises à un mois d'intervalle, le jeune P. Jean apparaît de plus en plus florissant. Son poids augmente, ses forces sont entièrement revenues, le foie est tout à fait normal, la rate demandera deux mois pour disparaître sous les fausses côtes.

TRAITEMENT D'ÉPREUVE

SELS D'ANTIMOINE ET LEUR POSOLOGIE

En résumé, dans la première de ces observations, la fièvre n'avait pas de caractère particulier, l'anémie était très discrète, la leucopénie et l'inversion de la formule leucocytaire manquaient. Les épreuves biologiques étaient négatives. Dans l'observation II, la leucopénie et l'inversion leucocytaire manquaient, la co-existence de la syphilis contribuait à égarer le diagnostic. Le traitement anti-syphilitique avait d'ailleurs apporté une amélioration temporaire à l'état du petit malade. Enfin, dans l'observation III, l'aspect pseudo-palustre de la courbe thermique, joint à la spléno-hépto-mégalie avait orienté le diagnostic vers le paludisme, les épreuves biologiques étaient négatives ; il y avait leucopénie, sans anémie ni inversion de la formule. Ni les signes cliniques et hématologiques, ni les épreuves biologiques ne permettaient donc de certifier le kala-azar et, seul, le traitement d'épreuve a permis de poser le diagnostic exact et d'obtenir ainsi la guérison des malades.

Le diagnostic des formes larvées ne pouvant être

souvent que de probabilités le traitement d'épreuve en constituera donc la pierre de touche. Dans la plupart des cas, d'ailleurs, il ne fera que confirmer un diagnostic hésitant et, de traitement d'épreuve, deviendra traitement efficient. Mais pour remplir le rôle qu'on attend de lui, pour constituer une épreuve diagnostique dont le résultat ait une valeur indiscutable, le traitement stibié d'épreuve ne devra être lenté qu'avec des sels d'antimoine particulièrement actifs et rapides. Il devra être intensif, et prolongé sans interruption pendant un laps de temps suffisant. Les injections seront, si possible, quotidiennes, elles se feront par voie intraveineuse aux doses maxima tolérées, doses qui peuvent varier d'un malade à l'autre. Ainsi compris, le traitement d'épreuve du kala-azar apparaît comparable au traitement d'épreuve de la syphilis. Il semble que dix à douze injections, dans les conditions mentionnées précédemment, soient nécessaires pour obtenir un résultat. Celui-ci est plus particulièrement rapide avec l'urée-stibamine.

Dans l'observation I, rebelle au néo-stibosane, la température qui atteignait souvent 40° tombe, après la troisième injection d'urée-stibamine, au-dessous de 38°, puis cède définitivement tandis que les symptômes régressent. Dans l'observation II, l'état de l'enfant commence à s'améliorer vers la septième ou huitième injection de néo-stibosane. Dans l'observation III, la température, presque immédiatement stabilisée, atteint 38° au dixième jour, la normale au treizième.

Il semble toutefois que si le chiffre de huit à douze injections est un chiffre moyen qui n'a pas toujours besoin d'être atteint pour que le kala-azar se trouve confirmé, il faut parfois, cependant, persévérer au delà de ce chiffre pour obtenir un résultat concluant. Le sel employé entrant d'ailleurs en ligne de compte, et l'urée-stibamine ayant une action nettement plus rapide que le néo-stibosane.

Les sels minéraux dérivés de l'antimoine trivalent : tartre stibié, émétique de soude, utilisés au début de la thérapeutique, ont été peu à peu remplacés par les sels organiques dérivés de l'antimoine pentavalent, plus actifs et moins toxiques. Les plus utilisés en France sont : l'acétyl-p.-amino-phényl stibinate de sodium, le p-amino-phényl stibinate de diéthylamine ou néo-stibosane et un sel découvert par Brahmachari, l'urée-stibamine, combinaison de l'acide p-amino-phényl stibinique avec l'urée.

On utilisera pour le traitement d'épreuve l'urée-stibamine ou à son défaut le néo-stibosane.

L'urée-stibamine est un produit très énergique, peu toxique, d'action rapide qui a été utilisé pour la première fois en 1925 par le professeur Troisier. Constantement employé depuis, on a pu constater qu'il était bien toléré, n'occasionnait pas de stibio-résistance et permettait, au contraire, d'obtenir des guérisons rebelles aux autres sels d'antimoine, comme en témoigne notre observation I.

Le médecin devrait donc avoir, actuellement, à sa disposition deux produits excellents : l'urée-stiba-

mine et le néo-stibosane. Malheureusement, il est très difficile et onéreux de recevoir de l'Inde l'uréo-stibamine et le néo-stibosane, produit allemand, ne pénètre plus en France. On se trouve dans la nécessité de revenir à l'acétyl-amino-phényl-stibinate de soude qui a d'ailleurs donné de bons résultats.

MODE D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE.

Les injections du sel choisi se feront chaque fois qu'il sera possible par voie intraveineuse, en principe tous les deux ou trois jours, tel étant le rythme d'élimination. Mais, dans la pratique, les injections quotidiennes sont le plus souvent parfaitement tolérées et ont le mérite d'être extrêmement actives.

La posologie dépend des susceptibilités individuelles. On doit, au début du traitement, procéder par tâtonnements et surtout s'assurer de l'intégrité du foie et des reins. Elle dépend également du sel employé.

Les doses du produit spécialisé varient chez l'adulte entre 0 gr. 05 et 0 gr. 30, par injection, dose qui ne doit pas être dépassée. Chez l'enfant, elles peuvent atteindre 1 centigr. par kilo corporel. Les injections se feront tous les deux jours par séries de vingt, chiffre qui peut être augmenté sans inconvénient.

Le néo-stibosane est utilisé en débutant toujours par des doses faibles pour atteindre 0 gr. 30 chez l'adulte et 1 centigr. par kilo corporel chez l'enfant. Cette dose peut être dépassée, MM. d'Ælsnitz, Saurin, Raibaudi, Daniel ont rapporté l'observation d'une

jeune femme à laquelle il a été fait des injections intraveineuses presque quotidiennes de néo-stibosané, à la dose de 0 gr. 50 par jour, du 30 mars au 19 juillet. La dose totale injectée a été de 34 gr. 15 pour une malade pesant 48 kgs. D'autre part, la stérilisation a été obtenue dans notre observation III, par 5 grs 10 en vingt injections chez un adulte pesant 56 kgs, et dans notre observation II, par 4 gr. 15 en vingt-trois injections chez un enfant de deux ans.

Les injections seront quotidiennes, si possible, par séries prolongées pour M. d'Ælsnitz, par courtes séries pour M. Giraud.

Brahmachari a donné les règles suivantes concernant l'uréea-stibamine : 0 gr. 01 à 0 gr. 02 chez le nourrisson, 0,02 à 0,05 chez l'enfant, 0,05 à 0,20 chez l'adulte pour atteindre la dose totale moyenne chez l'adulte de 2 gr. 60.

Mais les doses peuvent varier dans de notables proportions. Pour d'Ælsnitz et Carcopino le taux de 1 demi-centigr. par kilo corporel chez l'adulte est facilement toléré, chez l'enfant 1 centigr. par kilo corporel constitue le maximum à atteindre. René Bé-nard, Poumayoux et Brincourt ont démontré que ces doses peuvent être notablement augmentées. Ils ont obtenu une guérison très rapide, chez un adulte, avec des injections quotidiennes de 1 centigr. par kilo corporel. Ils ont d'ailleurs observé des signes d'intolérance très importants, mais il est intéressant de savoir que, dans des cas exceptionnels, les doses précitées peuvent être considérablement augmentées.

D'une façon générale et quel que soit le produit utilisé M. d'Ælsnitz conseille les doses fortes même quotidiennes, longtemps continuées, mais sous surveillance attentive, du foie tout particulièrement, des reins et de la température. D'autres auteurs, dont M. Giraud, préconisent au contraire des doses plus faibles et un traitement s'étendant sur une plus longue période, mais coupé d'intervalles de repos.

Avec les produits utilisés actuellement, l'intolérance est devenue très rare; elle est d'ailleurs le plus souvent partielle et liée à des doses trop fortes.. Elle consiste en : élévation thermique après l'injection, troubles digestifs, respiratoires, cutanés, douleurs rhumatoïdes. Quant à la stibio-résistance, elle est pratiquement inexistante surtout si l'on utilise l'uréa-stibamine.

EFFETS THÉRAPEUTIQUES.

L'influence de la thérapeutique est très nette et permettra d'interpréter rapidement le traitement d'épreuve. Toutefois, elle ne se fait pas sentir avec une égale rapidité sur les différents symptômes. Elle agit en premier lieu sur la fièvre et l'état général.

La température se stabilise et commence à baisser après quelques injections (après la 3^e dans l'observation I, après la 7^e dans l'observation III où elle atteint la normale après la 13^e). Parallèlement apparaît une rapide amélioration de l'état général, le malade reprend force et poids.

La spléno-hépatomégalie ne régresse la plupart du temps que lentement (dans l'observation II, à la fin du traitement la rate déborde encore de deux travers de doigt le rebord costal, dans l'observation III, elle demandera deux mois pour disparaître sous les fausses côtes).

Les modifications sanguines, également, ne s'amendent que lentement (obs. III) et persistent parfois aussi quelque temps après la guérison.

Il apparaît donc que le retour progressif de la température à la normale, l'amélioration de l'état général et une régression continue et régulière des signes pathologiques confirment la maladie et commandent la continuation du traitement.

CONCLUSIONS

I. — Le kala-azar, leishmaniose viscérale due à un protozoaire flagellé, apparaît dans l'Inde il y a un siècle, et gagne progressivement le bassin méditerranéen. Les premiers cas observés en France sont tout d'abord rares, importés et localisés au littoral, puis ils deviennent de plus en plus fréquents, sont autochtones et apparaissent en différentes régions.

II. — La fièvre, l'anémie accompagnée de modifications cytologiques et la splénomégalie constituent les symptômes classiques du kala-azar. Mais un ou plusieurs d'entre eux peuvent être absents, très discrets, ou altérés, ôtant à la maladie son individualité et constituant des formes dont le diagnostic s'avère difficile. Pour le préciser, on a alors recours aux épreuves biologiques et, à leur défaut, au traitement d'épreuve.

III. — Les épreuves biologiques se divisent en épreuves de certitude et épreuves de présomption. Parmi ces dernières le formol-test et la réaction de Chopra tiennent la première place. Les épreuves de certitude

consistent en la recherche et la découverte du parasite, par ponction de la moelle sternale, la seule utilisée actuellement à cause de son inocuité. Mais ces différentes épreuves peuvent être négatives, surtout dans les formes larvées où elles seraient au contraire particulièrement précieuses.

IV. — Il ressort donc que devant un tableau clinique incomplet et la carence des tests biologiques, l'institution du traitement stibié d'épreuve permettra seule, dans ces cas, de poser un diagnostic exact. Le traitement stibié, non étayé par des données biologiques certaines, représente en effet au premier chef une épreuve diagnostique et acquiert de ce fait une double importance, mais il est essentiel pour qu'il prenne toute sa valeur, de se tenir, à ce double point de vue, aux chiffres les plus élevés et cependant tolérés et de le continuer suffisamment et sans interruption. Huit à dix injections paraissent les chiffres moyens permettant de conclure, mais il faut savoir parfois persévérer au-delà.

V. — Parmi les sels organiques qui ont remplacé les sels minéraux utilisés au début de la thérapeutique, on choisira, de préférence, l'urée-stibamine, produit très énergique, peu toxique, d'action rapide, particulièrement précieux pour le traitement d'épreuve. Le néo-stibosane, produit allemand, et l'acétylamino-phényl-stibinate de soude donnent également de bons résultats. L'antimoniothyomalate de lithium,

est encore peu connu. L'intolérance est devenue très rare avec les produits actuellement utilisés. La stibio-résistance est absolument exceptionnelle. L'effet thérapeutique des sels d'antimoine est rapide. La chute progressive de la température, l'amélioration de l'état général, la régression des signes pathologiques confirment le kala-azar dont la guérison sera obtenue par la continuation du traitement.

VI. — Bien que le kala-azar ait tendance à diminuer, il serait imprudent de n'en pas envisager, éventuellement, la possibilité, et quand les réactions biologiques seront négatives, on devra savoir judicieusement et correctement appliquer le traitement d'épreuve qui permettra de lever les doutes. En résumé, on aura donc intérêt à appliquer le traitement d'épreuve, quand il y a carence des épreuves biologiques, à tout malade soupçonné de kala-azar, comme, dans le même cas, le traitement quininique est appliqué à tout malade soupçonné de paludisme.

Vu : le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu : le Président de thèse,
TROISIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

R. BERNARD, M. POUMAILLOUX ET J. BRINCOURT. — Un cas parisien de kala-azar traité par l'uréastibamine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 25-2-1935).

J. DECOURT ET CH. ARIÈS. — Sur un cas de kala-azar observé à Paris chez une adulte et rapidement guéri par la stibiothérapie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25-2-35).

D'ĀELSNITZ ET E. CARCOPINO. — Effets favorables de l'urée-stibanime dans le traitement des formes stibio résistantes de kala-azar. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 6-11-33.)

M. D'ĀELNITZ, R. GALAVIELLE, A. RAYBAUT. — Kala-azar autochtone chez un jeune soldat, stibiorésistance. Guérison par un traitement stibié intensif. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18-3-35.)

FLYE DE SAINTE MARIE. — Un cas de leishmaniose viscérale marocaine : efficacité remarquable du traitement stibié. (*Bull. Soc. Pathol. exotique*, 13 mars 1935.)

PAUL GIRAUD. — Kala-azar très grave, rapidement guéri par l'uréastibamine. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21-1-35.)

— Kala-azar stibio résistant. Guérison après deux ans et demi de traitement. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, 21-1-35.)

— Le traitement du kala-azar par les nouveaux composés stibiés. (*Presse Médicale*, 25-12-35.)

LEE et CHU. — Valeur comparative de l'urée-stibamine et du néostibosane dans le traitement du kala-azar. (*The Chinese Medical Journal*, avril 1935.)

PP. LÉVY, E. JACQUET ET J. DE MANET. — Kala-azar méditerranéen chez un nourrisson, anémie considérable. Guérison par les injections intraveineuses de néostibosane. (*Bull. Soc. de Pédiatrie*, 7-34.)

L.-E. NAPIER. — Clinical testing of anti kala-azar drugs and new soluble antimony compound. (*Nocht Festschr.*, 1937, pp. 368-376.)

L.-E. NAPIER, R.-N. CHAUDHURI, M.-N. RAI CHAUDHURI. — Stable solution of antimony for treatment of kala azar. (*Indian Med. Gaz.*, 72, août 1937.)

NATTAN LARIER ET GRIMARD RICHARD. — Diagnostic des infections leishmaniennes par la formol stibosane réaction. (*C. R. Soc. Biol.*, 1934.)

JEAN PIÉRI. — Le traitement du kala-azar (LX^e Congrès de l'association française pour l'avancement des sciences. (*Presse Médicale*, n° 72, 5 septembre 1936.)

- R. POINSO. — Un nouveau cas de kala-azar autochtone chez l'adulte (diagnostic sérologique, guérison par le traitement stibié. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14-2-36.)
- P. SEPET, M. LEGRAND ET J.-É. PAILLAS. — Kala-azar de l'adulte, traitement stibié, guérison. *Arch. de Méd. Gén. et Coloniale*, janvier 1933.
- P. SEPET, M. LEGRAND ET J.-É. PAILLAS. — Kala-azar autochtone de l'adulte, traitement stibié, guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Marseille*, 5-12-33.)
- E.-B. STRUTHERS ET L.-C. LIN. — Treatment of kala-azar with solustibosan a new antimony compound. (*Chinese Méd. Journ.*, 52 : 335-338, septembre 1937.)
- TARTAGLIA P. — Traitement du kala-azar par néostibosan. (*Bull. office international d'hyg. pub.*, août 1934.)
- C.-W. WANG. — Solustibosan and uréastibamine in treatment of kala-azar in Chinese Hamsters. (*Proc. Soc. experiment. Biol. et Méd.*, décembre 1938.)
-

